Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Hans Roemer

Die Aussagekraft der Antikörperbestimmung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Renate Törpisch
aus Wien

1970

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Hans Roemer

Die Aussagekraft der Antikörperbestimmung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Renate Törpisch
aus Wien

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. Dr. K. Mayer

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. A. Pfleiderer
2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Roemer

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG • Tübingen

Inhalt

	Seite
A. Einleitung	
1. Die Antikörper des Rhesussystems	5
a) Bildung der Antikörper	6
b) Art und Substanz der Antikörper	8
2. Bestimmung der Antikörper	11
a) Albumintest Coombs-Test Papain-Test	
b) Wertigkeit der verschiedenen Tests	14
3. Abhängigkeit der Höhe des Antikörpertiters	15
4. Bedeutung der Antikörper für das Kind	18
Fragestellung	21
B. Material und Methodik	22

Seite

C. Eigene Untersuchungen

1. Abhängigkeit des Antikörper-Titers von methodischen Faktoren 25

a) Abhängigkeit von der Bestimmungsmethode 25
b) Abhängigkeit von den Testerythrocyten 26

2. Absolute Titerhöhe 28

a) Abhängig vom Termin der Bestimmung 28
b) Abhängig von der Art der Sensibilisierung 29
c) Abhängig von der Vorgeschichte 32
d) Abhängig vom Zustand des Kindes 34

3. Titerverlauf

a) in Beziehung zum Zustand des Kindes bei der Geburt 40
b) in Abhängigkeit von der Vorgeschichte 42
c) Bedeutung von Titerschwankungen 44

Seite

D. Diskussion 46

E. Zusammenfassung 50

F. Literaturverzeichnis 51

Um bei einer Rhesus-sensibilisierten Frau Hinweise auf den Grad der kindlichen Schädigung zu erhalten, hat man die verschiedensten Methoden angewandt. Der Mekoniumgehalt des Fruchtwassers bei indizierter Geburtseinleitung oder seine Gelbfärbung sollten Aussagen über die kindliche Schädigung gestatten (HOFFBAUER 1959). Nach CROSBY (1965) und RUBLI (1966) ist die spektrophotometrische Fruchtwasseruntersuchung heute die zuverlässigste Methode, um eine richtige Beurteilung des Schweregrades der fetalen Erkrankung zu erhalten. Die Fruchtwassergewinnung erfolgt durch die transabdominale Amniozentese; diese ist jedoch nicht ganz ohne Risiko. Einzelne fetale Todesfälle sind in der Literatur bekannt (BERGER 1965, ROBERTSON 1964, SCHREINER 1964). So wird noch heute in fast allen Kliniken der mütterliche Antikörpertiter während einer Schwangerschaft geprüft, und man versucht, aus seinem Verlauf und seiner Höhe Rückschlüsse auf das Befinden des zu erwartenden Kindes zu ziehen. Die Meinung über den Wert dieser Untersuchung wechselt von Autor zu Autor und von Klinik zu Klinik. Die Inhomogenität der Untersuchungsreihen und wechselnde Methoden könnten dafür verantwortlich sein.

Es schien deshalb wichtig, anhand der Geburtsjournale der Tübinger Universitäts-Frauenklinik und mit Hilfe eigener Bestimmungen die Bedeutung und den Aussagewert der Antikörpertiter für das Schicksal des Kindes zu prüfen.

1. Die Antikörper des Rhesus-Systems.

Die Antikörper des Rhesus-Systems entstehen wohl immer als Immun-Antikörper nach parenteraler Einverleibung des Antigens. Das Antigen wurde bis heute nur an Erythrocyten gekoppelt gefunden. Die Voraussetzung für eine Antikörperbildung muß deshalb einer Transfusion Rhesus-positiven Blutes oder eine Schwangerschaft und Entbindung von

einem Rhesus-positiven Kind sein. Ob eine Antikörperbildung auch ohne einen derartigen Erythrocytenübertritt möglich ist, muß heute bezweifelt werden. Natürlich vorkommende Rhesus-Antikörper wurden nämlich nur in drei Fällen und vor vielen Jahren beschrieben: DIAMOND (1942) beobachtete Antikörper bei einer Frau, die keinen Anhalt für eine Immunisierung bot und WIENER (1949) beschrieb zwei ähnliche Fälle. Das serologische Verhalten dieser Antikörper stimmt mit dem der Anti-A und Anti-B Antikörper überein, so dass es sich hier möglicherweise um spontane Isoantikörper handelte. Da seither nie mehr über entsprechende Antikörper berichtet wurde, erscheinen diese Beobachtungen aus der ersten Zeit der Rhesusuntersuchungen etwas zweifelhaft.

a) Bildung der Antikörper.

Der Vorgang der Sensibilisierung einer Rhesus-negativen Frau durch eine Gravidität erfolgt durch Übertritt Rhesuspositiver kindlicher Erythrocyten per rhexin unter der Geburt. KLINE (1948) konnte dies zum ersten Mal nachweisen, BICKENBACH und KIVEL (1950) bestätigten es, als sie bei mikroskopischen Untersuchungen von Placenten kernhaltige Gebilde im intervillösen Raum fanden, die sie als kindliche Erythrocyten deuteten. Der Übertritt kindlicher Blutzellen erfolgt nach allgemeinen Vorstellungen vor allem während der Geburt und in der Nachgeburtsperiode. OEHLERT (1960) und andere finden im retroplacentaren Hämatom ca 1,5 % fetalen Hämoglobins (Hb_F). Dem Erythrocytenübertritt während der Schwangerschaft kommt aber, wie neuere Untersuchungen gezeigt haben (HELLER und PFLEIDERER 1969) sicher größere Bedeutung zu, als

bisher angenommen wurde. Die Placenta selbst ist rhesusantigenfrei und demnach eine neutrale Pufferzone zwischen Mutter und Kind.

Die Rhesusantikörperbildung folgt nach ENGELHARDT (1958) dem allgemein üblichen Mechanismus, wie ihn EHRICH in seiner bekannten Theorie aufgezeigt hat: Die korpuskulären Antigene werden durch Phagozyten des Reticuloendothelialen Systems in effektive Moleküle zerlegt. Diese Antigenmoleküle induzieren das undifferenzierte Mesenchym zur Bildung von Plasmazellen. Die heranwachsende Plasmazelle produziert im Laufe ihrer Differenzierung in ihrem Zytoplasma die spezifischen Antikörper. Die Spezifität derselben ist bereits mit der Plasmazelle festgelegt. Die in der Plasmazelle vor sich gehende Antikörperbildung ist zunächst eine Proteinsynthese, die unter dem die Spezifität determinierenden Einfluss des Antigens vor sich geht. Die über diesen Vorgang geäußerten Vermutungen von HAUROWITZ (1953), BURNET (1950) und GÜNTHER (1961) u. a. haben gewisse Vorstellungen gemeinsam: Die die Spezifität des Antigens determinierende Molekülgruppe formt mit granulösem Material des Zytoplasmas eine "instruktive" Matrize (Template), die dem Antikörperglobulinmolekül die Spezifität wie "Schlüssel zum Schloss" verleiht. Die fertigen Antikörper werden dann unter dem dauernden Druck der Weiterbildung von Globulinen (GÜNTHER's Fliessbandtheorie) ausgestoßen. Dieser Mechanismus erinnert an die identische Reduplikation, die bei der normalen Zellteilung genetische Prägungen sichert.

b) Art und Substanz der Antikörper.

Im allgemeinen unterscheidet man bei den Rhesus-Antikörpern komplette und inkomplette Antikörper sowie Kryptagglutinoide. Die kompletten Antikörper (Saline antibodies) werden spontan gebildet. Sie sind 19 S Makroglobuline (Molekulargewicht 1000000) und passieren die Placenta nicht (LEVINE 1964). Die unvollständigen Rhesus-Antikörper (inkomplette, conglutinierende) sind bekanntlich Immunantikörper und wurden von RACE (1944) und WIENER (1944) unabhängig voneinander entdeckt. Es handelt sich um 7 S Gammaglobuline, die die Placenta passieren können. Sie sind für den Morbus haemolyticus neonatorum verantwortlich. Auch die Kryptagglutinoide gehören in die Gruppe der kompletten Antikörper. Sie reagieren nur im Antiglobulintest (nach RACE und COOMBS 1945). Es konnte noch nicht sicher nachgewiesen werden, ob diese Kryptagglutinoide eine richtige dritte Antikörperklasse darstellen, oder ob es sich nur um schwächer reagierende, conglutinierende Antikörper handelt, die nur durch den empfindlichen Antiglobulintest zu erfassen sind.

Der am häufigsten vorkommende und deshalb wichtigste Rhesusantikörper ist das Anti-D. Dies ist auch der Antikörper, der 1939 von LEVINE und STETSON gefunden wurde; er ist fast identisch mit dem Antikörper, welchen LANDSTEINER und WIENER (1940) bei Kaninchen durch Injektion von Zellen des Rhesusaffen produzierten. Anti-D wird von D-negativen Personen als Immunreaktion gegen das D-Antigen gebildet. Wegen seiner Antigenstärke ist Anti-D der bei weitem gefährlichste Rhesus-Antikörper.

Anti-D wird häufiger in inkompletter Form als in Form von Kochsalzagglutininen gefunden, ist jedoch auch in beiden Formen nachweisbar. Die meisten Menschen, die Anti-D produzieren, besitzen die genetische Struktur cde/cde. Es ist allerdings auch von Personen gebildet worden, die die Konfiguration Cde/cde oder cdE/cde hatten (RACE und SANGER, 1958).

Anti-D agglutiniert im allgemeinen DD und Dd-Blutkörperchen in gleicher Weise, es lässt also normalerweise keinen Dosiseffekt erkennen (BOORMAN und DODD, 1964). Reines Anti-C kommt ausgesprochen selten vor, es wird gewöhnlich mit Anti-D gemischt gefunden. Anti-c ist nach seiner Antigenstärke der zweitstärkste Antikörper. Anti-E kommt häufiger in reiner Form vor als Anti-C. Anti-e ist ein schwacher Antikörper und kommt sehr selten vor. Der Antikörper Anti-d konnte noch nicht gefunden werden.

Über die Hälfte der gefundenen Rhesusantikörper liegt als Gemisch von Anti-D, Anti-C und in geringer Anzahl von Anti-D und Anti-E und bei ganz wenigen Personen als Gemisch von allen drei Antikörpern vor. Der Anti-D-Titer ist regelmässig höher als der der übrigen Antikörper. Anti-C und Anti-E werden nur in geringen Mengen gefunden. Sie kommen häufig in der kompletten Form vor in Verbindung mit inkomplettem D.

Aus den Arbeiten von PIROFSKY (1965) und BÖTTGER u. a. (1964) geht hervor, dass Anti-D am häufigsten einen Morbus hämolyticus neonatorum auslöst. (Pirofsky: Anti-D: 62,8 %, Böttger: 71,9 %). Ebenso sehen wir, dass die

Kombination von Anti-CD mit etwa 20 % noch öfter zu einer Inkompatibilität führt, als sämtliche anderen bekannten Antikörper zusammen.

Die von PIROFSKY und BÖTTGER ermittelten prozentualen Werte zeigt die folgende Tabelle:

PIROFSKY:	Anti-D	62,8 %	BÖTTGER:	Anti-D	71,95 %
	Anti-C	9,2 %		Anti-CD	20,53 %
	Anti-E	6,7 %		Anti-DE	0,81 %
	Anti-c	4,1 %		Anti-CDE	1,22 %
	Anti-e	0,5 %		Anti-c	2,85 %
				Anti-E	2,44 %
				Anti-e	0,20 %

Antikörper haben meist zwei oder mehr Reaktionsorte, die mit der Rezeptorgruppe des Antigens reagieren. Sie sind polyvalent. HABERMAN und HILL (1950) zeigten durch elektrophoretische Auftrennung, daß die agglutinierenden Antikörper in der salzlöslichen Gammaglobulinfraktion vorhanden sind, während die conglutinierenden Antikörper und die Kryptagglutinoide unter den salzlöslichen Betaglobulinen und den wasserlöslichen Gammaglobulinen zu finden waren.

2. Bestimmung der Antikörper

a) Albumin-Test, Coombs-Test, Papain-Test.

Die ersten Bestimmungen des Rhesusfaktors wurden im Kochsalzmilieu vorgenommen. Mit dieser Reaktion konnten nur komplette Antikörper erfasst werden. Inkomplette Antikörper wurden 1945 durch DIAMOND und DENTON zum ersten Mal nachgewiesen. Heute muss zum Nachweis der Rhesusantikörper eine Methode gefordert werden, die in erster Linie die inkompletten Antikörper erfasst. Die grösste Bedeutung hat der Hochprotein- oder Albumintest erlangt. Anstelle des 20%igen Rinderalbumins können als Komplement auch andere kolloidale Lösungen, zum Beispiel menschliches Serum, Dextran oder Gummi arabicum Verwendung finden.

SPIELMANN (1954) erklärte die Wirkungsweise kolloidaler Lösungen damit, dass die Erythrocytenoberfläche mit einem oberflächenaktiven, schützenden Lipoproteid umgeben wird, das Träger einer elektrischen Ladung ist. Durch die kolloidalen Supplemente wird die Erythrocytenhülle, die man sich in einem bestimmten Spannungszustand vorzustellen hat, durch Ladungsveränderungen gedehnt, so dass die sonst unter dem schützenden Film liegenden Rhesus-Rezeptoren nun freiliegen und mit den Antikörpern reagieren können.

Ganz besondere Bedeutung hat der 1945 von COOMBS, MOURANT und RACE angegebene Antiglobulintest erlangt, der bereits 1908 in seinen Grundprinzipien von MORESCHI angegeben wurde. Das Verfahren beruht darauf, dass den roten Blutzellen aufgelagerte Antikörper, entsprechend ihrer Gammaglobulinfraktion, sich mit von Kaninchen oder Schaf gewonnenem Anti-Mensch-Globulinserum verbinden,

wobei die wirksame Fraktion durch Antigammaglobuline des Antikörpers dargestellt wird und die Präcipitation nach Art einer Agglutination abläuft.

Zuletzt ist schließlich eine Reihe sogenannter Fermenttests bekannt geworden. KUHNS und BAILEY (1950) haben Papain verwendet. Papain ist ein proteolytisches Ferment, das die Erythrocytenoberfläche angreift und so die Rhesus-Rezeptoren freilegt. Nach de KROMME und VERVAAT (1953) liegen die Rhesus-Rezeptoren nicht an der Erythrocytenoberfläche, sondern in wechselnder Tiefe einer oberflächlichen Schicht, die von PONDER (1961) antisphärische Substanz genannt wurde, und die für die Scheibenform der Erythrocyten verantwortlich sein soll. Diese Substanz besteht nach FURCHGOTT und PONDER (1961) aus Serumkrystalbumin und kann durch Papain und andere Fermente ganz abgedaut werden, so dass auf diese Weise die Rhesus-Rezeptoren näher an die Oberfläche heranrücken und Verbindung zu Rezeptoren benachbarter Zellen aufnehmen können. Ähnlich wie Papain wirken auch die Fermente Trypsin und Bromelin.

b) Wertigkeit der verschiedenen Tests.

Der Coombstest galt lange Zeit als das sicherste und genaueste Verfahren, inkomplette Rhesus-Antikörper nachzuweisen. In den letzten Jahren ist jedoch auf einige Schwierigkeiten dieser Testmethode hingewiesen worden. Sie begründen sich dadurch, dass die Herstellung der Antiglobulinseren äußerst variabel gehandhabt wird. Dies gilt auch für die Immunisierung der Tiere zur Serumherstellung und ebenso für die Präperation der fertigen Abgüsse. PROKOP und Mitarbeiter (1957) haben, um zu

vergleichbaren Ergebnissen zu kommen, zehn Kaninchen immunisiert und dabei verschiedene Wege, wie sie in der Literatur beschrieben wurden, eingeschlagen. Die zehn Kaninchen lieferten mit 8 Antikörpern unterschiedliche Resultate. HABERMAN (1958) prüfte sechs verschiedene Coombs-Antiglobulinsera und stellte beachtliche Variationen in ihrer Fähigkeit fest, absorbierte Antikörper des ABO-Systems zu entdecken. Für vergleichbare Resultate ist es deshalb nötig, die Coombsseren unter standardisierten Bedingungen herzustellen und den Test ensprechend durchzuführen.

Weiterhin ergab sich der Verdacht, dass beim Coombs-Test unspezifische Faktoren mitspielen. So wurde diskutiert, ob die Blutkörperchen durch die Vorbehandlung mit inkompletten Antikörpern ballungsbereiter werden. Dafür sprechen besonders Untersuchungen von MUIRHEAD und Mitarbeitern (1961). Sie gaben Hunden Phenylhydrazin und stellten fest, dass deren Blutzellen daraufhin einen positiven direkten Coombs-Test ergaben. Auch Metallionen können in Gegenwart von Serum die Blutkörperchenoberfläche so beeinflussen, dass die Zellen einen positiven direkten Coombs-Test geben.

MAJSKY (1960) konnte experimentell feststellen, dass Zugabe von Serumkomplement zu den sensibilisierten Erythrocyten eine wesentliche Titererhöhung mit dem Coombs-Antiglobulinserum bringt. Der verstärkende Faktor wurde in 40 % der menschlichen Seren gefunden, ist thermostabil und wird wahrscheinlich durch spezielle Alpha- und Beta-Serumglobuline gebildet.

Weitere Fehlermöglichenkeiten beim Coombs-Test ergeben sich durch:

1. Verwendung von ungenügend absorbierten Seren
2. Verwendung einer zu dünnen Blutkörperchenaufschwemmung.
3. Verwendung eines zu starken Antiglobulinserums
4. Verwendung von Erythrocyten, die beim Transport oder bei der Lagerung Kälteantikörper gebunden haben (HILL und HABERMAN, 1954).
5. Verwendung von bakteriell verunreinigten Seren.
6. Verwendung von ungenügend gewaschenen Erythrocyten - der Antiglobulintiter kann durch freies Serumprotein bis unter die Grenze der Wirksamkeit gesenkt werden.

Um zu vergleichbaren Werten zu kommen, ist deshalb nicht nur die Standardisierung der Herstellung der Coombs-Seren sondern auch die Durchführung der Testmethode unerlässlich. Im allgemeinen hat sich deshalb zum Titrieren der etwas weniger problematische Albumintest bewährt. An seiner Stelle kann auch der Papain-Schaukeltest gebraucht werden.

Viele Autoren haben die Ansicht vertreten, dass der Papain-Test dem Coombs-Test überlegen sei. So beschrieb VAN LOGHEM (1960) einige Fälle, in denen der Coombs-Test versagte, während im direkten Albumin- und im Papain-Test eine Beladung nachgewiesen werden konnte. MORTON (1962) testete 449 Seren, in welchen 60 Rhesus-Antikörper enthalten waren (54 Anti-D, 4 Anti-E, 2 Anti-C). Durch Papain wurden alle 60 Antikörper entdeckt, 50 durch Bromelin, 51 durch Albumin und nur 48 durch Antiglobulin. Ebenso gab nach diesen Untersuchungen der Papain-Test

die höchsten Titer-Werte mit Anti-D.

ALBREY und SIMMONS (1960) konnten feststellen, dass Papain ausser mit Rhesus-Antikörpern auch noch mit Kell-, Lewis-, Kidd- und P-Antikörpern reagiert, nicht dagegen mit Duffy- und MNS-Antikörpern.

Die Aktivität des Enzyms Papain ist abhängig von der Oxydation der Sulfhydrilgruppe (SH), wird diese zur SS-Gruppe oxydiert, so ist das Enzym inaktiv. Der beste Aktivator ist die Aminosäure Cystin (POND, 1960).

Die Nachteile der Enzymmethode bestehen:

1. im häufigen Waschen der Erythrocyten(um enzymaktivierende Substanzen wegzuwaschen),
2. im baldigen Instabilwerden der Enzyme in Lösung,
3. in ihrer grossen Empfindlichkeit - Test ist auch positiv bei klinisch gesunden Kindern - .

3. Wovon hängt die Höhe des Antikörper-Titers ab?

Bekanntlich ist die Antikörper-Bildung die Folge eines Kontaktes des Organismus mit dem Antigen. Nicht jede Schwangerschaft mit einem Rhesus-positiven Kind führt zu einer Sensibilisierung der rhesus-negativen Mutter. Nur 4 % aller rhesus-negativen Gebärenden sind Antikörperträgerinnen (PFLEIDERER, 1968). Ob eine Sensibilisierung erfolgt, ist nach PFLEIDERER (1967) von vier Faktoren abhängig: 1. Von der Menge des übergetretenen Blutes, 2. seiner Verträglichkeit für den Empfänger, 3. der Natur des Rhesus-Antigens und 4. der Immunisierbarkeit des Empfängers.

Nicht nur die Sensibilisierungsrate,* sondern auch die Stärke der Sensibilisierung und damit das Schicksal des Kindes ist in hohem Maße abhängig von der Menge des übergetretenen Blutes, das zur Sensibilisierung geführt hat (PFLEIDERER, 1965). Nach den Untersuchungen von PFLEIDERER konnten bei einer Sensibiliserung durch Bluttransfusion nur 27 %, nach einer solchen durch geburtshilfliche Operationen 37 % und nach Spontangeburt 50 % der Rhesus-positiven Kinder gerettet werden. Der entscheidende Unterschied zwischen den Sensibilisierungsursachen ist hier die Menge des übergetretenen Blutes. Über die Titerhöhen in bezug auf die übergetretenen Blutmengen konnten wir in der Literatur keine Angaben finden.

Sind die vom Kind auf die Mutter übertretenden Erythrocyten nach ihrer ABO-Blutgruppe für die Mutter unverträglich, so ist eine Rhesussensibilisierung nicht zu erwarten (ANSARI, 1966, Vgl. dort weitere Lit.). Darüber hinaus konnte aber NILSSON (1965) die Feststellung LEVINE's bestätigen, dass es bei im ABO-System inkompatiblen Kindern zu geringeren Antikörper-Titern als bei ABO-kompatiblen Kindern kommt.

Für die Sensibilisierungsrate und wohl auch für ihre Stärke kommt der Art des Antigens zumindest eine gewisse Bedeutung zu. Quantitative Hämolyseexperimente von HILL und HABERMAN (1950) ergaben, dass, wenn man ein Anti-D-Serum gegen verschiedene Erythrocyten-Genotypen kreuzt, die Hämolyse bei D-Homocygoten Erythrocyten etwa doppelt so stark ist wie bei Heterocygoten. MASOUREDIS (1966)

*Lit.: "Veröffentlichung der Ergebnisse der Prophylaxe der Rhesussensibilisierung des dt. Arbeitskreises" Dtsch. med. Wschr. (1968) im Druck

konnte diese Befunde mit J^{131} markiertem Anti-D bestätigen. In D/D-Zellen müssen also doppelt soviel Antikörperansatzpunkte angenommen werden, wie in D/d-Zellen. RACE und Mitarbeiter (1954) zeigten weiterhin, dass die Stärke oder sogar der positive Ausfall einer Reaktion überhaupt von den in naher Antigengemeinschaft mit D stehenden C und E abhängt. Wird D am Chromosom von E begleitet (cis-Stellung), so ist die Reaktion schwach oder völlig negativ, kommt C aber zusammen mit e vor (trans-Stellung), so ist die Reaktion stark positiv. Einen weiteren Hinweis auf diesen sogenannten Stellungs- oder Positionseffekt haben CAPPELLINI und Mitarbeiter (1955) beschrieben. Nach ihren Untersuchungen kann sich das D-Gen in Gegenwart von Cde nicht voll ausbilden, es wird in seiner Reaktion abgeschwächt, weshalb es oft als D^u, die schwache Variante am D-Genort, bestimmt wird.

NOVELL und TAYLOR (1961) vermuten, dass CD im väterlichen Genotyp ein stärkerer sensibilisierender Faktor für die Mutter ist, als D allein. Nach SELLINGER (1964) ist das D-Antigen in der Kombination cDE/Cde gegenüber CDe/cde etwa zehnmal schwächer, in der Kombination cDE/cde gegenüber CDE/cde dreimal schwächer. Untersuchungen von ANSARI (1966) an der Tübinger Frauenklinik ergaben, dass die Gruppierung cDe einen stärkeren antigenen Reiz darstellt, als CDe. Aus neueren Untersuchungen von NILSSON (1965) geht eindeutig hervor, dass die Kombination cDE am gefährlichsten für die Mutter ist.

Auf die mütterlichen Titerhöhen bei verschiedenen Antigenstrukturen geht allein NILSSON (1965) ein. Er beschreibt, dass Mütter von cDE/cde-Kindern höhere

Antikörper-Titer aufweisen, als solche von CDe/cde-Kindern.

Zweifelsohne ist die Immunisierungsbereitschaft der Frauen unterschiedlich groß. WIENER versuchte dieses Verhalten durch die Annahme eines erblichen Faktors, den er mit K bezeichnete, zu erfassen. Reinerbige, der Gruppe KK angehörende Frauen, wären danach besonders leicht zu immunisieren, während mischerbige Kk-Frauen kaum oder gar nicht immunisierbar sind. Weiterhin stellte WIENER fest, dass das Gen K nur in 3 % der Bevölkerung vorkommt und nur 0,02 % Frauen homozygot sind. KK-Frauen würden zu hohen Antikörper-Titern neigen, dasselbe wäre auch bei Allergikerinnen anzunehmen. HEISTÖ (1956) konnte aber zeigen, dass dies nicht der Fall ist. Heute wird diskutiert, ob nicht auch eine gewisse Antigentoleranz beim Erwachsenen bestehen bleibt. So glauben JAKOBOWICZ u. a. (1959) sowie HERLYN u. a. (1965) eine Immuntoleranz für die Sensibilisierung nachgewiesen zu haben. Das würde bedeuten, dass rhesus-negative Töchter Rhesus-positiver Mütter weniger leicht Antikörper gegen das Antigen Rh + bilden, als solche von rhesus-negativen Müttern. Dem stehen andere Untersuchungen gegenüber, die das nicht bestätigen konnten (WIENER u. a. 1963, SPEISER, 1966).

4. Bedeutung der Antikörper für das Kind.

Die von der Mutter gebildeten Antikörper gehen bekanntlich diaplazentar auf den Fet über und treten hier mit den Antigenen der Erythrocyten in Reaktion. Sie führen zum Krankheitsbild des Morbus haemolyticus neonatorum.

Nach umfassenden Untersuchungen von ZEITLIN und BOORMAN (1963) an 650 Kindern von rh-sensibilisierten Frauen,

ist bei einer Titerhöhe von 1:32 und darunter zu 90 % mit einem gesunden oder leichtgeschädigten Kind zu rechnen. PFLEIDERER (1963), JACOBS (1962) und GOPLERUD (1961) weisen ebenfalls nach, dass bei niedrigen Antikörper-Titern wesentlich seltener schwergeschädigte Kinder zu finden sind, als bei hohen Titern. Weiterhin ergaben die Untersuchungen von ZEITLIN und BOORMAN (1963), dass bei einem Anti-D-Vorkommen von 1:64 oder 1:128 das Kind geschädigt sein wird, und bei einem Titer von 1:256 nur die Hälfte der Kinder trotz Austauschtransfusion überlebt. Auch STERN, ALLEN und DIAMOND (1962) vertreten die Auffassung, dass eine Beziehung zwischen Antikörpertiterhöhe und Erkrankung des Kindes besteht. Je höher der ermittelte Titer liegt, umso niedriger ist die Überlebensrate. Nach HOFFBAUER (1963) geben zwar hohe Titerwerte einen gewissen Hinweis auf die kindliche Erkrankung, niedrige Werte schliessen eine solche jedoch nicht aus. SPEISER (1960), NILSSON (1965) und MORLEY (1961) messen den Titerkontrollen keine Bedeutung bei, wobei NILSSON jedoch die Einschränkung macht, dass bei Titern von 1:8 mit einem gesunden Kind gerechnet werden muss, die höheren Titerwerte jedoch keine Prognose gestatten.

DAHR (1953) und HOFFBAUER (1963) sind der Ansicht, dass weniger die Höhe des Antikörper-Titers, als der Zeitraum der Gravidität, in dem der Antikörper der Mutter zum ersten Mal nachgewiesen wurde, für die kindliche Schädigung von Bedeutung ist. Treten die Antikörper bereits im ersten Schwangerschaftsdrittel auf, so ist mit einer schweren kindlichen Erkrankung zu rechnen.

DÖRDELMANN und Mitarbeiter (1961) untersuchten den Verlauf der Antikörper-Titerkurve während der Schwangerschaft und stellten fest, dass diese keinen Anhalt für eine Prognose im Einzelfall zuläßt.

DAHR (1961) versuchte, die unterschiedliche Beurteilung der Titerhöhen in bezug auf die kindliche Erkrankung folgendermassen zu erklären:
Der Antikörper-Titer bei einer rhesus-negativen Frau während der Schwangerschaft mit einem Rhesus-positiven Kind kann deshalb hoch sein, weil bei mässiger Antikörper-Produktion die diaplazentare Passage auf das Kind erschwert ist, der Titer kann niedrig sein, weil bei mässiger oder starker Produktion mütterlicher Antikörper ihre diaplazentare Passage leicht möglich ist. Im erstgenannten Fall hätte man bei hohem Antikörper-Titer eine geringere Schädigung des Kindes zu erwarten, im letztgenannten Fall bei geringfügigem Antikörpernachweis der Mutter eine schwere Schädigung des Kindes. KAYSER (1955) kann diese Erklärung durch Untersuchung an Zwillingen stützen. Er berichtet über eine rhesus-negative Mutter, die Zwillinge zur Welt brachte, die beide Rhesus-positiv waren. Eines von ihnen zeigte nur eine leichte Anämie, während das zweite mit Hydrops tot geboren wurde. Der Befund ist mit der Annahme vereinbar, dass nicht allein die Menge der mütterlichen Antikörper für den Grad der Schädigung verantwortlich ist, sondern auch der Anteil der Passage der Antikörper durch die Placenta.

SOERGEL (1963) vertritt die These, dass die kindliche Schädigung nicht allein von der Menge der übergetretenen

Antikörper abhängig sei, sondern eine unterschiedliche Reaktionsfähigkeit des kindlichen Organismus die Schwere der Erkrankung bestimme.

Aus diesen sich oft widersprechenden Beobachtungen ergeben sich für uns folgende Fragen:

1. Hängt die Höhe des Antikörper-Titers von der Art der Bestimmung ab?
2. Kann aus der absoluten Titerhöhe auf die Schwere der Erkrankung des zu erwartenden Kindes geschlossen werden?
3. Kann aus dem Titerverlauf im Einzelfall eine Prognose gestellt werden?

Material und Methodik.

Die vorliegende Untersuchung stützt sich auf das Beobachtungsgut der Universitäts-Frauenklinik Tübingen. Wir berücksichtigten alle gegen den sogenannten Rhesus-Faktor sensibilisierten Frauen, bei welchen in der Zeit vom 1. 1. 1957 - 31. 12. 1964 Antikörper im Serum festgestellt wurden. Unser Untersuchungsmaterial umfasst 224 Frauen mit 698 Titerbestimmungen. Aus den Journalen unserer Entbindungsstation haben wir die Titerhöhen, die Titerverläufe, die Art der Sensibilisierung, die Vorgeschichte und den Schädigungsgrad des jeweiligen Kindes ermittelt. Von allen Antikörpertragerinnen, die in der Zeit von Mai 1964 - Juli 1964 zur Antikörperbestimmung in unsere Klinik kamen, wurde der Antikörpertiter nicht nur mit Hilfe des bei uns üblichen Albumintests bestimmt, sondern es wurden zusätzliche Untersuchungen in Form von Macrodex-, Papain- und des indirekten Coombs-Tests durchgeführt und die Ergebnisse der Tests untereinander verglichen.

Technik: Beim Albumin- und Macrodex-Test wird jeweils mit 20 % Rinderalbumin (BEHRING), bzw. 5 % Macrodex (KNOLL) und Serum eine Verdünnungsreihe hergestellt. In jedes Röhrchen dieser Verdünnungsreihe werden 0,1 ml Testerythrocyten gegeben. Die Röhrchen werden nun für 20 Minuten im Brutschrank bei 37 Grad inkubiert. Der Titer wird nach dem Wert des letzten Röhrchens mit sichtbarer Agglutination bestimmt. Beim Antihuman-Globulintest nach RACE und COOMBS wird die Verdünnungsreihe mit NaCl und Serum hergestellt. Auch hier pipettiert man in jedes Reagenzglas 0,1 ml Testerythrocyten und

inkubiert die Röhrchen für 20 Minuten im Wasserbad bei 37 Grad. Die Testerythrocyten werden nun mit 0,85%iger NaCl-Lösung dreimal gewaschen. Ein Tropfen Anti-Human-Globulinserum Molter wird auf je eine Platte pipettiert und mit einem Tropfen des Gemisches zur Reaktion gebracht.

Zur Ausführung des Papain-Tests müssen zuerst papainisierte Testerythrocyten hergestellt werden. Die Erythrocyten werden dazu einmal in 0,85%iger NaCl-Lösung gewaschen und von dem Sediment wird eine 3%ige Suspension hergestellt. Je 1,0 ml wird in ein Röhrchen abgefüllt, abzentrifugiert und der Überstand verworfen. Zum Sediment gibt man 0,15 ml Papain-Gebrauchslösung und inkubiert nun für 30 Minuten im Wasserbad bei 37 Grad. Die Röhrchen werden danach mit 0,85%iger NaCl-Lösung aufgefüllt, durchgeschüttelt und abzentrifugiert, der Überstand wird verworfen. Dieser Waschvorgang wird zweimal wiederholt. Das Sediment wird mit 1,5 ml 0,85%iger NaCl-Lösung aufgefüllt. Es wird wieder eine Verdünnungsreihe hergestellt mit 0,85%iger NaCl-Lösung und Serum. In jedes Glas pipettiert man 0,1 ml der Erythrocytensuspension. Inkubation für eine Stunde bei 37 Grad im Brutschrank, danach wird abgelesen.

Als Testerythrocyten verwenden wir seit 1958 das Blut unserer Laborleiterin, O RH+ (OCDe/CDe). Normalerweise werden zu diesen Untersuchungen Testerythrocyten der Struktur OcDE/cDE verwendet, weil E bekanntlich die Wirkung von D verstärkt. Der Vorteil unserer Testerythrocyten liegt darin, dass wir sie stets aus dem

Blut derselben medizinisch-technischen Assistentin gewinnen. Ausserdem wird die Aufbereitung seit 1963 von nur einer Person mit immer der gleichen Technik (Albumintest) durchgeführt. So werden sämtliche Antikörper-Titer einheitlich bestimmt und sind damit gut vergleichbar.

Eigene Untersuchungen.

1. Abhängigkeit des Antikörper-Titers von methodischen Faktoren.

a) Abhängigkeit von der Bestimmungsmethode.

Von 27 Antikörperbestimmungen bei 22 Frauen zeigt achtzehnmal der Papain-Test die höchsten Werte, viermal deckt er sich mit den Ergebnissen des Coombs-Tests, einmal mit denen des Macrodex-Tests und einmal übersteigen die Werte des Coombs- und Macrodex-Tests den Wert des Papain-Tests.

Tabelle 1): Ergebnis der Testbestimmungen bei 27 Seren mit verschiedenen Methoden.

Titerwerte	Albumin-Test	Macrodex-Test	Papain-Test	Coombs-Test
1 : 512		1		1
1 : 256	1		3	
1 : 128	1		8	1
1 : 64	2	7	9	9
1 : 32	8	11	2	10
1 : 16	3	3	4	4
1 : 8	8	5	1	2

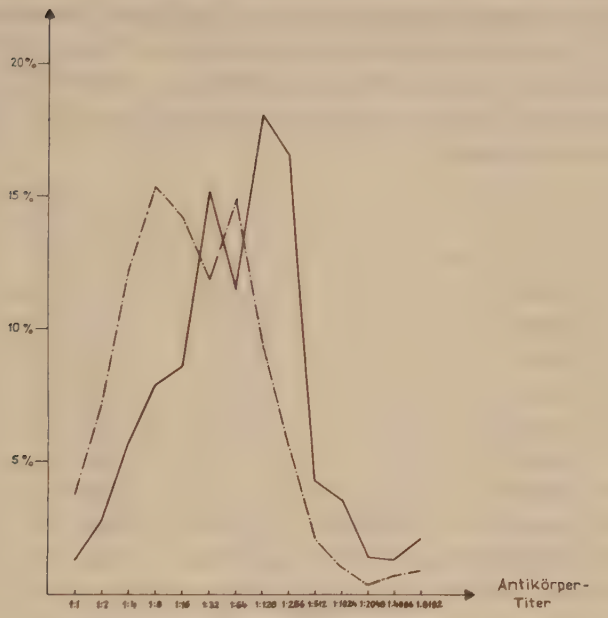
1 : 1-1 : 4 4

Will man diese Ergebnisse werten, so erscheint es sinnvoll, sie mit den Titerhöhen des bisher allein gebräuchlichen Albumin-Tests zu vergleichen. Von 27 Titerbestimmungen liegt einundzwanzigmal der Albumin-Test unter dem Macrodex-Test. Viermal erreichen beide den gleichen Titerwert und nur zweimal übertrifft der Albumin- den Macrodex-Test. Ein ähnliches Ergebnis zeigt der Vergleich zwischen Albumin- und Coombs-Test. Auch der Coombs-Test fällt einundzwanzigmal höher aus, erreicht fünfmal die gleiche Titerhöhe und liegt nur einmal unter dem Albumin-Test. Die grössten Unterschiede finden sich beim Vergleich des Albumin-Tests mit dem Papain-Test, denn bei diesem übersteigen die Titerhöhen sechsundzwanzigmal die des Albumintests, nur einmal erreichen beide die gleiche Titerhöhe. Die Untersuchungen zeigten weiterhin, dass der Papain-Test die sichersten Ergebnisse liefert, da er, im Gegensatz zu den anderen, einwandfrei abzulesen ist.

b) Abhängigkeit von den Testerythrocyten.

Die Titerbestimmungen wurden in 577 Fällen gegen OCDe/CDe-Erythrocyten durchgeführt und nur in 143 Fällen konnten sie gegen die Erythrocyten des Ehemannes bestimmt werden.

Abbildung 1): Graphische Darstellung der mütterlichen Antikörper-Titer gegen OCDe/CDe im Vergleich zu Titern gegen den Ehemann.



-·-·- Ak-Titer gegen OCDe/CDe

——— Ak-Titer gegen Ehemann

Die gegen die Erythrocyten des Ehemanns bestimmten Titer liegen um 1 - 2 Stufen höher als die Titer gegen OCDe/CDe.

2. Absolute Titerhöhe.

a) Abhängigkeit vom Termin der Bestimmung.

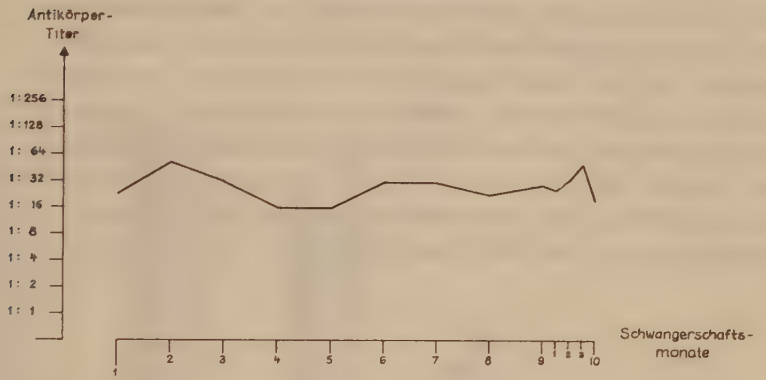
In unserer Klink wird angestrebt, die Bestimmung des Antikörpertiters bis zum 6. Monat alle zwei Monate, im 7. und 8. Monat monatlich, im 9. und 10. Monat 14-tägig durchzuführen. Im vorliegenden Material fanden wir in den einzelnen Monaten jeweils die folgende Anzahl von Titerbestimmungen:

1. Monat			2
2. Monat			7
3. Monat			13
4. Monat			19
5. Monat			20
6. Monat			54
7. Monat			57
8. Monat			101
9. Monat			168
10. Monat:	1. Woche	57	257
	2. Woche	57	
	3. Woche	49	
	4. Woche	94	

Die Bestimmungen bis zum 3. Monat einschließlich haben nur bedingten Aussagewert, da die Anzahl der Titerwerte zu klein ist. Hinzu kommt, dass die Bestimmung des Antikörper-Titers nur bei Frauen durchgeführt wurde, die in ihrer Vorgeschichte schon ein Kind mit Morbus haemolyticus neonatorum aufweisen.

Aus den monatlich bestimmten Titern haben wir einen mittleren Antikörper-Titer-Verlauf berechnet.

Abbildung 2): Verlauf des Antikörpertiters
(arithmetisches Mittel)



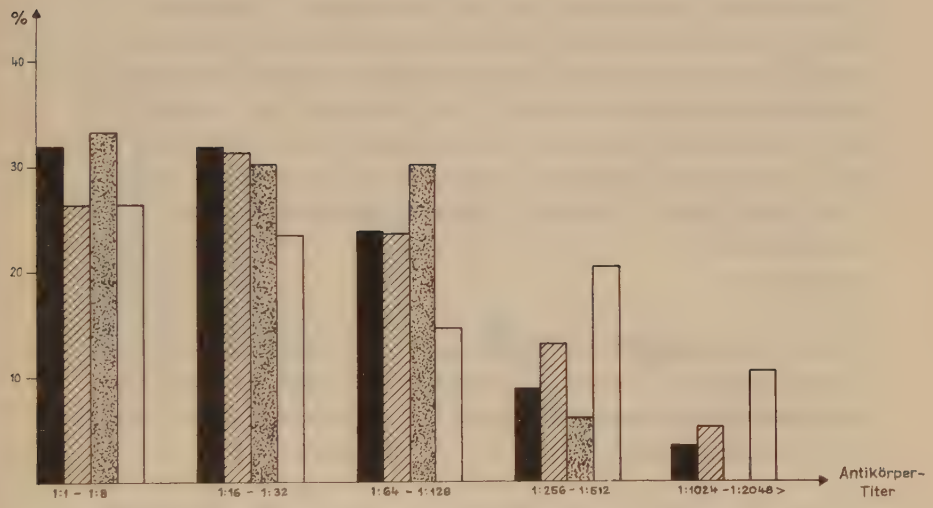
Die Verlaufskurve zeigt, dass sich der mittlere Antikörpertiter während einer Schwangerschaft im Bereich von 1 : 16 - 1 : 64 bewegt. Es überrascht, dass die Kurve keinen Anstieg zeigt, so dass gesagt werden kann, dass im Durchschnitt aller Fälle der Antikörpertiter während der Gravidität nicht ansteigt.

b) Abhängigkeit von der Art der Sensibilisierung.

Von 218 Frauen wurden wahrscheinlich 113 in der Folge einer Spontangeburt, 38 durch Transfusion Rhesus-positiven Blutes, 33 infolge einer Früh- oder Fehlgeburt nach dem 3. Monat und 34 durch eine geburtshilfliche Operation bei der Entbindung (Crédé, Kristellern, Sectio) sensibilisiert.

Betrachtet man bei den verschiedenen sensibilisierenden Ursachen den mittleren Antikörpertiter, so ergibt sich folgendes Bild: Bei Frauen, die durch eine Spontangeburt sensibilisiert wurden, liegen die mittleren Antikörpertiter vorwiegend zwischen 1 : 1 - 1 : 32. Erfolgt die Sensibilisierung durch Bluttransfusion, erreichen die Titer meist Werte von 1 : 128. Ebenso sind bei einer Sensibilisierung durch eine Früh- oder Fehlgeburt ähnlich hohe Titerwerte zu erwarten. Im auffallenden Gegensatz dazu scheint ein operativer Eingriff den Organismus zu einer erhöhten Antikörperproduktion zu reizen, denn bei Titern ab 1 : 256 ist bei einer überwiegenden Zahl von Frauen eine geburtshilfliche Operation als Sensibilisierungsursache nachzuweisen.

Abbildung 3): Vermutliche Sensibilisierungsursache in bezug auf die Höhe des Antikörpertiters.



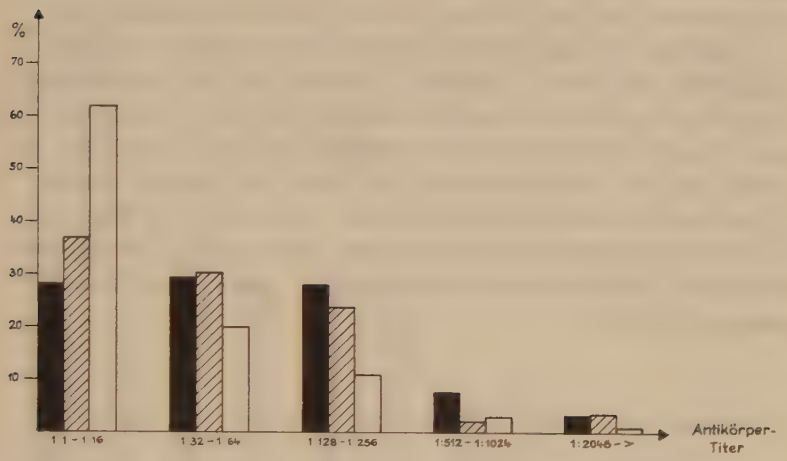
■ Spontangeburt	Zahl	der	Fälle	= 100 %
▨ Bluttransfusion	"	"	"	= 100 %
▩ Früh- oder Fehlgeburt	"	"	"	= 100 %
□ operativer Eingriff	"	"	"	= 100 %

c) Abhängigkeit von der Vorgeschichte.

Die Anamnese von 224 Frauen zeigt, dass bei 78 Frauen eine Totgeburt, bei 46 ein lebend geborenes, aber geschädigtes Kind der jetzt untersuchten Schwangerschaft unmittelbar voranging. Bei den restlichen 100 Frauen handelt es sich um die erste Schwangerschaft, in der Antikörper auftraten. Vergleicht man die Höhe der Antikörpertiter zwischen diesen drei Gruppen von Frauen, so erkennt man, dass 62 % der Frauen, die zum ersten Mal ein Kind mit Morbus haemolyticus neonatorum (im folgenden M.h.n. genannt) bekamen, Antikörpertiter zwischen 1 : 1 - 1 : 16 während der Schwangerschaft aufwiesen.

Findet sich in der Vorgeschichte eine Totgeburt oder die Geburt eines geschädigten Kindes, muss man bei den meisten dieser Frauen mit Antikörpertitern bis zu 1 : 256 rechnen.

Abbildung 4): Die Abhängigkeit der Höhe des Antikörpertiters von der Vorgeschichte.



■ Totgeburt ▨ Lebend geschädigtes Kind

□ 1. Gravidität mit Antikörpern

Dieser Beobachtung entspricht, dass Frauen, die erstmals während einer Schwangerschaft einen positiven Antikörpertiter aufweisen, zu 80 % mit einem lebenden Kind rechnen dürfen; bei einer Totgeburt in der Vorgeschichte haben nur 58 % die Aussicht auf die Geburt eines lebensfähigen Kindes. Bei lebend geborenem, geschädigtem Kind in der Anamnese sind es 69 % aller Frauen, die ein lebensfähiges Kind erwarten dürfen.

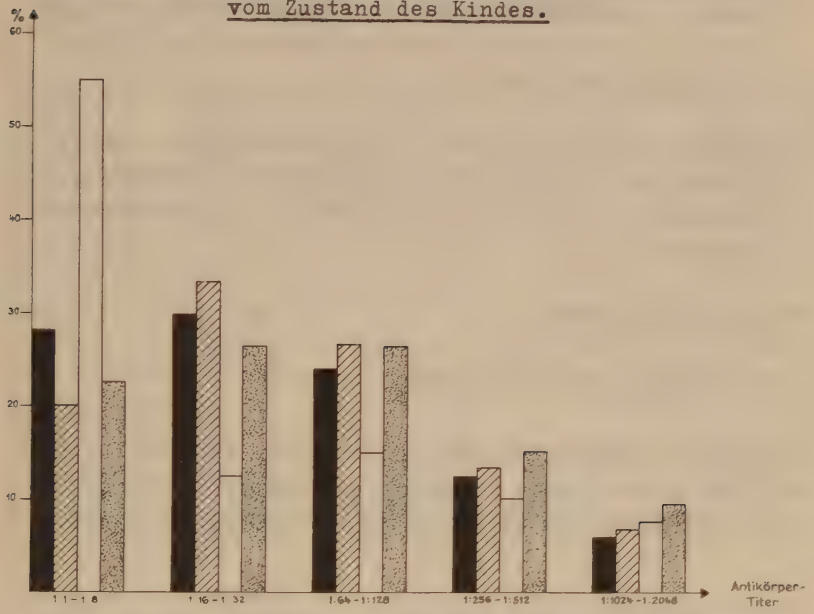
Damit erhebt sich die Frage, ob die Stärke der Sensibilisierung von Gravidität zu Gravidität zunimmt, oder ob es sich nur um verschieden stark sensibilisierte Frauen

handelt. Bei 24 Frauen konnten Antikörpertiterbestimmungen während zwei aufeinanderfolgenden Schwangerschaften durchgeführt werden. Wir prüften, ob der Antikörpertiter bei den Frauen im entsprechenden Monat in der zweiten Schwangerschaft höher, tiefer oder in gleicher Höhe lag. Bei 11 Frauen (= 48 %) war der Antikörpertiter in der zweiten Schwangerschaft um eine bis höchstens zwei Stufen gestiegen, bei 5 Frauen (= 19 %) blieb er gleich und bei 8 Frauen (= 33 %) sank er um eine Stufe. In der ersten Schwangerschaft gebaren 17 der 24 Frauen ein lebendes Kind und 7 ein totes, während in der darauffolgenden Schwangerschaft 16 lebende und 8 tote Kinder geboren wurden.

d) Abhängigkeit des AK-Titers vom Zustand des Kindes.

Für diese Untersuchung gehen wir zunächst nur vom Antikörpertiter sub partu aus. Bei 229 Kindern wurde der Antikörpertiter der Mutter zur Zeit der Entbindung bestimmt. 121 Kinder lebten und waren RH-positiv, 40 rh-negativ, 15 starben post partum und 53 wurden tot geboren.

Abbildung 5): Die Abhängigkeit des Titers sub partu vom Zustand des Kindes.



■ Kind lebend Rh+positiv
□ Kind lebend rh-negativ
▨ Kind tot p. p.
▨ Kind tot geboren

Die Höhe des Antikörpertiters sub partu allein lässt demnach in keiner Weise einen Rückschluss auf das zu erwartende Kind zu. Es fällt auf, daß der Antikörpertiter bei rh-negativen Kindern zu über 50 % in niedrigen Titerbereichen liegt.

Will man den Schädigungsgrad der lebenden Kinder erfassen, so kann man folgende Gruppeneinteilung treffen:

0 Kind rhesus-negativ
1 Kind nicht geschädigt: Hb = 100 %, Ery. = 6-Mill., Erythroblasten 1-5
2 Kind leicht geschädigt: Hb = ca 80 %, Ery.= 4-5Mill., Erythroblasten 10, Bilirubin 2-3,5mg%, bei Geburt Asphyxie, leicht gelb, 1 Austauschtransfusion

3 Kind mittelstark geschädigt: Hb = 60-80 %, Ery. = 3-4Mill., Erythroblasten 20-40, Bilirubin 3,5-6 mg %, Leber- oder Milztumor, leichter Hydrops, sehr gelb, 2 Austauschtransfusionen

4 Kind schwer geschädigt: Hb unter 60 %, Ery. = 3Mill., Erythroblasten über 50, Bilirubin über 6 mg%, ausgesprochener Hydrops, stark ikterisch, 3 Austauschtransfusionen

5 Kind tot in utero

6 Kind post partum verstorben

Nach dieser Einteilung ergibt sich, dass von 121 lebenden, Rhesus-positiven Kindern 5 gar nicht, 56 leicht, 46 mittelschwer und 14 Kinder schwer geschädigt waren.

Tabelle 2): Abhängigkeit der Schwere der kindlichen Schädigung vom Titer sub partu

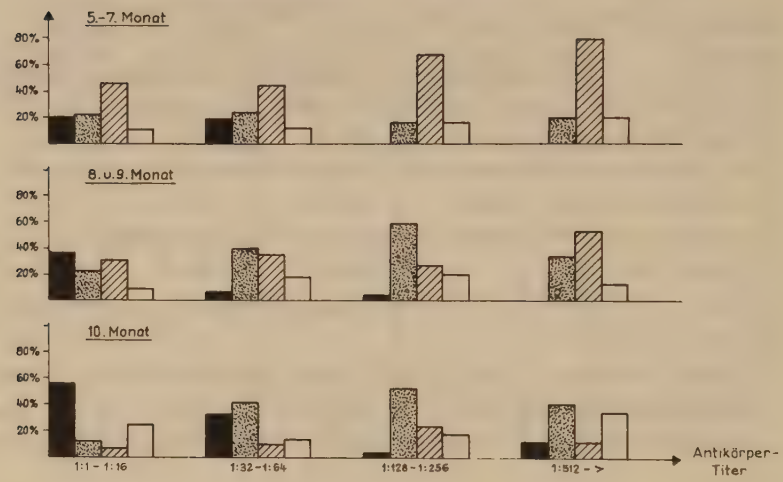
Titer sub partu	Zahl der Fälle	Kind nicht geschädigt	Kind leicht geschädigt	Kind mittelstark geschädigt	Kind schwer geschädigt
1:1 - 1:8	34	12 %	70 %	15 %	3 %
1:16 - 1:32	36	3 %	64 %	28 %	5 %
1:64-1:128	29		24 %	59 %	17 %
1:256-1:512	15		7 %	67 %	26 %
1:1024-1:2048	7	14 %	14 %	58 %	14 %

121

Steigt der Antikörpertiter während einer Schwangerschaft nur bis 1:32, so kann in ca 70 % aller Fälle mit einem leicht geschädigten Kind gerechnet werden. Ist dagegen ein höherer Antikörpertiter nachzuweisen (s. 1:64), so sind nur noch ca 20 % der Kinder leicht geschädigt.

Entscheidender jedoch als die absolute Höhe des Antikörpertiters ist, zu welchem Zeitpunkt der Schwangerschaft die Titerbestimmung erfolgte.

Abbildung 6): Die Abhängigkeit des Antikörpertiters vom Zeitpunkt der Schwangerschaft, in der die Titerbestimmung erfolgte.



■ leicht geschädigte Kinder (Gruppe 1 u. 2)

▨ verstorbene Kinder (Gruppe 5 u. 6)

▩ mittel- und schwergeschädigte Kinder (Gruppe 3 u. 4)

□ rhesus-negative Kinder

Frauen, die im 5. - 7. Monat bereits einen Antikörpertiter von 1 : 128 aufweisen, dürfen zu 68 % nicht mehr mit einem gesunden oder nur leicht geschädigten Rhesus-positiven Kind rechnen. Im 8. und 9. Monat besteht noch bei einem Titer bis 1:128 bei 59 % der Frauen die Aussicht auf ein gesundes, Rhesus-positives Kind. Im 10. Monat kann selbst bei höchsten Titerwerten bei 42 % der Frauen die Geburt eines gesunden, Rhesus-positiven Kindes erwartet werden. Aus diesen Ergebnissen kann gesagt werden: je früher ein hoher Titer festgestellt wird, umso ungünstiger ist die Prognose.

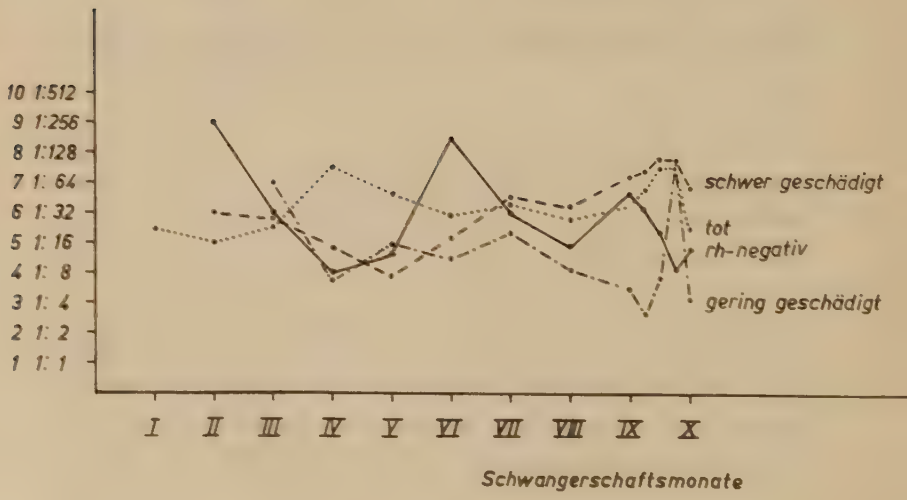
Bei rhesus-negativen Kindern kann man alle Titerhöhen finden. Sieht man davon ab, dass bei der Untersuchung im 10. Schwangerschaftsmonat der Anteil der Schwangeren mit rhesus-negativen Kindern etwas größer ist, (was durch den Wegfall der Frühtotgeburten erklärlich ist), so ist in allen Gruppen,(hohe und niedere Titer, Untersuchung zu allen Zeitpunkten der Schwangerschaft), der Anteil der Frauen mit rhesus-negativem Kind etwa gleich groß und liegt zwischen 10 und 20 Prozent. Daraus geht hervor, dass der Rhesus-Faktor des Kindes keinen wesentlichen Einfluss auf die Höhe des Antikörpertiters haben kann.

3. Titerverlauf

a) Titerverlauf in Beziehung zum Zustand des Kindes bei der Geburt.

Von 698 Titerbestimmungen stammen 113 von Frauen, die später ein rhesus-negatives, 179 von Frauen, die ein Rhesus-positives, nicht wesentlich geschädigtes, 209 von Frauen, die ein Rhesus-positives, schwer geschädigtes und 197 von Frauen, die später ein totes Kind geboren haben. Der Verlauf des Antikörper-Titers lässt sich als arithmetisches Mittel aller Bestimmungen graphisch darstellen.

Abbildung 7): Graphische Darstellung des Titerverlaufes der Antikörper-Bestimmungen von Frauen mit rhesus-negativen, gesunden Rhesus-positiven, schwergeschädigten und toten Kindern



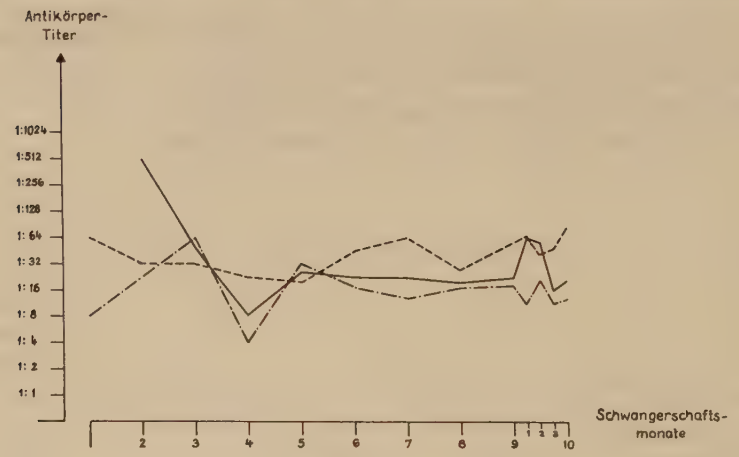
Es zeigt sich, dass etwa vom 7. Monat ab der Antikörpertiter bei den Schwangeren um eine Stufe höher liegt, deren Schwangerschaft mit der Geburt eines toten oder schwergeschädigten Kindes endete, als bei Frauen, die ein leichtgeschädigtes oder rhesus-negatives Kind geboren haben.

In der 39. Woche erreicht auch der mittlere Antikörpertiter der leichtgeschädigten Kinder eine Höhe von 1:64 und liegt damit auf der gleichen Höhe wie der Titer bei schwergeschädigten und toten Kindern. Dieser Gipfel ist möglicherweise allein durch ein nicht geschädigtes Kind mit einem mütterlichen Antikörpertiter von 1 : 1024 zustande gekommen. Auffallend ist, dass bei allen Rhesuspositiven Kindern die Titer in der 40. Woche abfallen.

b) Titerverlauf in Abhängigkeit von der Vorgeschichte

Prüft man den Zusammenhang zwischen den 698 Titerbestimmungen und der Vorgeschichte der entsprechenden Frauen, so findet man, dass 288 Bestimmungen von Frauen stammen, die eine Totgeburt in der Anamnese aufweisen, 190 von Frauen, die ein lebendes, geschädigtes Kind zur Welt brachten und 220 von Frauen, die ihr Kind mit M.h.n. erwarteten.

Abbildung 8): Graphische Darstellung des Titerverlaufes in bezug auf die Anamnese der entsprechenden Frauen



-•-• erstes Kind mit M. h. n.
——— lebend geborenes Kind
---- Totgeburt

Aus der Darstellung ersieht man, dass ab dem 6. Monat der mittlere Antikörpertiter von Frauen, die in ihrer Anamnese ein bereits durch M. h. n. geschädigtes Kind oder eine Totgeburt aufweisen, über dem der Erstsensibilisierten liegt. Die Kurve der Erstsensibilisierten scheint sich auf einer Horizontalen zu bewegen, bei einem mittleren Titerwert von 1 : 16.

c) Die Bedeutung von Titerschwankungen

Bei 165 Frauen, die 167 Kinder geboren haben, konnte 88 mal ein um zwei Stufen steigender, 45 mal ein gleichbleibender und 34 mal ein um zwei Stufen fallender Antikörpertiter festgestellt werden. Betrachtet man dieses Titerverhalten in bezug auf das zu erwartende Kind, so fällt auf, dass ein während der ganzen Schwangerschaft gleichbleibender Titer die beste Prognose hat (82 % der Kinder überleben). Hier muss allerdings erwähnt werden, dass die rhesus-negativen Kinder zu einem wesentlichen Teil dieser Gruppe angehören. Ein steigender (65 % überleben) oder fallender Titer (65 % überleben) scheinen dagegen etwas ungünstiger. Auch die Häufigkeit eines mittelschwer geschädigten Kindes ist bei steigenden (70 %) und fallenden (45 %) Antikörpertitern grösser, als bei gleichbleibenden (21 %).

Tabelle 3): Die Abhängigkeit der Titerschwankungen vom Zustand des Kindes sub pastu

Antikörpertiter	Zahl der Fälle	Kind lebend	Kind tot post partum	Kind rh-negativ	Kind totgeboren
steigend (um 2 Stufen)	88	55 %	7 %	10 %	28 %
gleichbleibend	45	62 %	2 %	20 %	16 %
fallend (um 2 Stufen)	34	53 %	12 %	12 %	23 %
gesamt	167				

Weiterhin haben wir versucht zu klären, ob ein steigender oder fallender Titer eventuell von der Sensibilisierungsursache abhängt.

Tabelle 4): Abhängigkeit der Titerschwankung von der Sensibilisierungsursache

Wahrscheinliche sensibilisierende Ursache	Steigende Titer	Fallende Titer
Bluttransfusion	17 = 19 %	6 = 17 %
Operation	14 = 16 %	6 = 17 %
Spätabort	11 = 13 %	2 = 6 %
Spontangeburt	46 = 52 %	20 = 60 %
	88 =100 %	34 =100 %

Es zeigt sich, dass die Prozentzahlen bei steigenden und fallenden Titern für die einzelnen Sensibilisierungsursachen ungefähr gleich sind und daraus also kein Rückschluss zu ziehen ist.

Diskussion.

Die Höhe des Antikörpertiters hängt von der Methode der Bestimmung ab. Das ist schon lange bekannt und kann auch durch unsere Untersuchungen bestätigt werden. Genau wie MORTON (1962) und andere kamen auch wir zu dem Ergebnis, dass der Papain-Test die höchsten Titer mit Anti-D ergibt. Um einen Antikörpertiter richtig beurteilen zu können, muss also immer angegeben werden, welcher Test durchgeführt wurde und gegen welche Erythrocyten getitert wurde.

Die Höhe des Antikörpertiters hängt nach unseren Untersuchungen von der Sensibilisierungsursache ab. Frauen, die durch eine Bluttransfusion oder durch einen operativen Eingriff sensibilisiert wurden, weisen höhere Titerwerte auf als solche, die durch eine Spontangeburt sensibilisiert wurden. Schon PFLEIDERER (1965) fand, dass die Sensibilisierungsursache im wesentlichen den Grad der kindlichen Schädigung bestimmt. Die ungünstigste Prognose hat eine Bluttransfusion, zu über 40 % muss bei so sensibilisierten Frauen mit einer Totgeburt gerechnet werden. Es kann also bestätigt werden, dass die Stärke der Sensibilisierung von der Menge des übergetretenen Blutes abhängt; entsprechend erhöht sich der Antikörpertiter und verschlechtert sich die Prognose für das zu erwartende Kind.

Weiterhin geht aus unseren Ergebnissen hervor, dass der Rhesus-Faktor der zu erwartenden Kinder den mütterlichen Antikörpertiter nicht beeinflußt. Die Höhe des Antikörpertiters zeigt aber eine Abhängigkeit von der Anamnese der sensibilisierten Frauen. Frauen, die in ihrer Vorgeschichte eine Totgeburt oder ein lebend geborenes, geschädigtes

Kind durch Morbus haemolyticus neonatorum aufweisen, liegen bei ihren Antikörpertiterwerten sub partu höher als Frauen, die ihr erstes Kind mit Morbus haemolyticus neonatorum erwarten. Entsprechend ist auch der Ausgang der Schwangerschaft: Frauen mit einer Totgeburt dürfen bei der nachfolgenden Schwangerschaft zu 58 % (BUCKINGHAM u. a., 1962, 33,3 %; JACOBS, 1962, 13,5 %) mit einem lebenden Kind rechnen; nach lebend geborenem, geschädigten Kind besteht die Überlebenschance zu 69 % (BUCKINGHAM 72,4 %; JACOBS 70,6 %) und Frauen, die ihr erstes Kind mit Morbus haemolyticus neonatorum erwarten, dürfen zu 80 % mit einem lebenden Kind rechnen. Die hohe Prozentzahl der Frauen, die nach unseren Untersuchungen nach einer Totgeburt mit einem lebenden Kind rechnen dürfen, beruht auf der Tatsache, dass es sich bei unserem Untersuchungsgut um eine Selektion handelt. So wurde nicht immer die auf eine Totgeburt direkt folgende Schwangerschaft untersucht, sondern wir haben meist spätere Geburten berücksichtigt, von denen Antikörperbestimmungen vorlagen.

Wir können mit PFLEIDERER (1963), JACOBS (1962) und COPLERUD (1961) übereinstimmend sagen, dass bei niedrigen Titerwerten wesentlich weniger schwergeschädigte Kinder zu erwarten sind als bei hohen Titern. Ohne Wertung der Vorgeschichte lässt eine Titerhöhe von 1 : 8 sub partu nach JACOBS (1962) keinen schweren Fall von M. h. n. erwarten. Wir können dies nicht bestätigen, da bei uns selbst bei diesem Titerwert ca. 20 % der Kinder totgeboren wurde oder nach der Geburt starb. ZEITLIN und BOORMAN (1963), die 650 Kinder Rhesus-sensibilisierter Frauen untersuchten, geben an, dass bei einem Coombs-Titer bis 1 : 32 91 % der Kinder gesund oder nur leichtgeschädigt

waren, während nur 5 % der Kinder totgeboren wurde. Bei den hohen Titerwerten (über 1 : 128) stimmen unsere Ergebnisse dagegen mit den von ZEITLIN und BOORMAN (1963) beschriebenen überein. Ihre Untersuchungen ergaben, dass bei diesen Titerwerten 6 % der Kinder leicht-, 53 % schwergeschädigt waren und 35 % der Kinder totgeboren wurde. Bei uns finden sich bei diesen Titerwerten 52 % lebende, Rhesus-positive Kinder; von diesen waren 7 % leicht-, der Rest schwergeschädigt. 34 % der Kinder starben oder wurden totgeboren. Auch die Aussage derselben Autoren, dass bei Titern über 1 : 256 nur die Hälfte der Kinder trotz Austauschtransfusion überlebt, kann von uns bestätigt werden.

Aus unseren Untersuchungen geht weiterhin hervor, dass die mütterlichen Antikörpertiter sub partu bei rhesusnegativen Kindern in allen Titerbereichen zu finden sind. HOFFBAUER (1963), ZEITLIN und BOORMAN (1963) berichten dagegen, dass bei rhesus-negativen Kindern der Titer ungefähr bei 1 : 32 liege.

Ob das Auftreten der Antikörper bei der Mutter im ersten Schwangerschaftsdrittel für eine schwere kindliche Erkrankung spricht, wie DAHR (1953) und HOFFBAUER (1963) meinen, kann von uns wegen der zu kleinen Anzahl von Fällen nicht sicher bestätigt werden. Jedoch können auch wir sagen, dass, je früher ein hoher mütterlicher Titer festgestellt wird, desto ungünstiger die Prognose ist.

Betrachtet man den durchschnittlichen Titerverlauf bei leichtgeschädigten, schwergeschädigten und toten Kindern, so liegt dieser bei den letzteren um ein bis zwei Stufen höher als bei leichtgeschädigten Kindern. DÜRDELMANN (1961)

stellte fest, dass der Titerverlauf einer Schwangerschaft im Einzelfall keine Prognose für das zu erwartende Kind zulässt. Dies kann auch von uns bestätigt werden, allerdings meinen wir sagen zu können, dass bei Titerwerten bis 1 : 8 mit einem leichtgeschädigten Kind zu rechnen ist. Aus dem Titerverlauf ist jedoch nicht zu ersehen, ob das Kind schwergeschädigt oder gar tot sein wird.

Die Ansicht HOFFBAUER's (1963) und MORLEY's (1961), dass Titerschwankungen um zwei Stufen eine schwere kindliche Erkrankung voraussagen, kann auch von uns weitgehend vertreten werden. Ein gleichbleibender Titer hat eine etwas bessere Prognose als ein fallender oder steigender Titer. Unsere Ergebnisse lassen vermuten, dass steigende Titer sogar etwas gefährlicher zu sein scheinen als fallende.

Zusammenfassung.

698 Antikörperbestimmungen aus 224 Schwangerschaften mit 229 Kindern wurden analysiert.

Die Untersuchungen zeigen, dass

1. der Papain-Test mit Anti-D die höchsten Titerwerte ergibt
2. die absolute Titerhöhe nicht vom Termin der Bestimmung abhängt, sondern in jedem Monat gleich ist
3. die Titerhöhe vom Grad der Sensibilisierung abhängt, so dass also nach Bluttransfusion und operativem Eingriff mit höheren Titerwerten zu rechnen ist, als nach Spontan- oder Frühgeburt
4. die Titerhöhe von der Vorgeschichte abhängt. Die Titer sind nach vorausgegangener Geburt eines toten oder durch M.h.n. geschädigten Kindes höher als bei der ersten Schwangerschaft mit einem Erythroblastosekind
5. aus der Titerhöhe sub partu im Einzelfall keine Prognose auf die Lebensfähigkeit des zu erwartenden Kindes gestellt werden kann
6. der Titerverlauf während der Schwangerschaft bei schwergeschädigten und toten Kindern höher liegt als bei gesunden oder leichtgeschädigten Kindern
7. steigende und fallende Titer eine schlechtere Prognose als gleichbleibende Titer haben.

Literaturverzeichnis.

1) ALBREY, J. A. und SIMMONS, R. T. : "The use of a papainsolution of approximately ph 3,0 in Rh-Testing and atypical Antibody detection" Red Cross Blood Transfusion Service - The Med. J. of Australia: 210 - 212 (1960)

2) ANSARI, A. : "Die Verteilung der ABO und Rhesusgruppen in Familien mit einer Sensibilisierung im Rh-System" Med. Diss. Tübingen 1966

3) BERGER, M.: "Transabdominale Amniocentese" Gynaecologia 159, 277 (1965)

4) BICKENBACH, W. und KIVEL, F. : "Mikroskopische Untersuchungen über Erythroblastose" Arch. Gynäk. 177: 559 (1950)

5) BOORMAN, K. E. und ZEITLIN, R. A. : "The prognostic value of Coombs and Partial Absorption Titrations in Haemolytic disease of the Newborn" J. Obstetr. Gynec. B. E. 70: 798 - 806 (1963)

6) BOORMAN, K. E. und DODD, B. E. : "Blutgruppenserologie" Thieme-Verlag (1964)

7) BÖTTGER, R., HENNIG, W., KLEIN, G., ORTH, G. W. und SEISS, M. : "Zahlen über die Häufigkeit der Rhesus-Antikörper bei Schwangeren" Bibl. haemat. (Basel) 20 (1964) 292 - 297

8) BUCKINGHAM, J. C., Mc. ELIN, und DANFORTH, D. N. : "The outcome and treatment of Rh sensitized pregnancies" Amer. J. Obstetr. Gynec. 84 467 (1962)

9) BURNET, F. und FENNER, M. F.: "The production of antibodies" 2. Aufl. Macmillan, New York 1950

10) CEPPELLINI, R., DUNN, L. C. und TURRI, M.: "An Interaction between Alleles at the Rh Locus in Man which Weakens the Reactivity of the Rh_o Factor (D^u)" Proc. Nat. Acad. Sc. 41: 283 - 288 (1955)

11) COOMBS, R. R. A., MOURANT, A. E. und RACE, R. R.: "Detection of weak and incomplete Rh-agglutinines, a new test" Lancet II: 15 (1945)

12) CROSBY, W. und MERIL, J. A.: "Spectrophotometric Analysis of Amniotic fluid" Amer. J. Obstetr. Gynec. 1: 53 - 61 (1965)

13) DAHR, P.: "Möglichkeiten und Grenzen der Anwendung der Erkenntnisse der Blutgruppenforschung in der Gynaekologie" Dtsch. med. Wschr. 78: 1509 - 1514 (1953)

14) DAHR, P. und KINDLER, M.: "Erkenntnisse der Blutgruppenforschung seit der Entdeckung des Rhesusfaktors" Friedrich Karl Schattauer-Verlag (1961)

15) DIAMOND, L. K.: "Hemolytic transfusion reactions due to the Rh-factor. A preventable danger" N. Engl. J. Med. 227: 857 (1942)

16) DIAMOND, L. K. und DENTON, R. L. : "Rh agglutination in various media - with particular reference to the value of albumin" J. Laborat. Clin. Med. 30:821 (1945)

17) DORDELMANN, P. und NIEDERMEIER, H. M. : "Über unsere Erfahrung beim Rh-bedingten M.h.n." Med. Welt 20: 1087-1089 (1961)

18) EHRICH: zitiert nach G. ENGELHARDT: "Zur Lokalisation der Antikörperbildung" Dtsch. Med. Wschr. 83:846-850 (1958)

19) FURCHGOTT, R. F. und PONDER, E. : zitiert nach H. HOFFBAUER: "Die Bedeutung des Papain-Kolloid-Tests für die Diagnostik des M.h.n." Ztbl. Gynäk. 83: 349-357 (1961)

20) GOPLERUD, C. P. : "Perinatal Mortality in Erythroblastosis fetalis" Obstetr. Gynec. Vol 17: 355-361 (1961)

21) GÜNTHER, O. : "Die Entstehung der Antikörper" Dtsch. med. Wschr. 86 (1961) 2107

22) HABERMAN, S. und HILL, J. : "Chemical and Serologic Individuality of Agglutinins, Agglutinoids and Cryptagglutinoids" Reprinted from the 1950 Proceedings of the International Society of Hematology

23) HABERMAN, S. : "On the Specifity and Reactivity of Coombs Antiglobulinsera" Blood 13: 688 - 693 (1958)

24) HAUROWITZ, F. : "The mechanism of the immunological response" Biol. Rev. 27 (1952) 247

25) HEISTO, H. : "Rh immunization in pregnancy and allergy" Acta path. scand. 37: 58-64 (1956)

26) HELLER, S. und PFLEIDERER, A. jun.: "Erythrocyten mit fetalem Hämoglobin bei Schwangeren " Geburtsh. und Frauenhlk. 29: 366 - 373 (1969)

27) HERLYN, U., GALLASCH, E. und GELLER, H. F. : "Der Einfluss der großmütterlichen Rh-Zugehörigkeit auf die Rhesusfaktorsensibilisierung auf dem Wege der Immuntoleranz" Geburtsh. und Frauenhlk. 25: 248 - 252 (1965)

28) HILL, H. J., HABERMAN, S. und JONES, F. : "The Rh-Antigen Mosaic of Erythrocytes" Proc. Internat. Soc. Haematol. 70: 179 - 189 (1950)

29) HILL, H. J. und HABERMAN, S. : "The Coombs (antiglobulin) test: Indications and technics" Amer. J. Clin. Path. 24: 305 (1954)

30) HOFFBAUER, H. : "Über Methoden der pränatalen Diagnostik bei Rh-Unverträglichkeit"
Ztbl. Gynäk. 81: 1842-1843 (1959)

31) HOFFBAUER, H. : "Pränatale Diagnostik des M.h.n."
Ztbl. f. Gebh. und Gynäk. 160:
80 - 88 (1963)

32) JACOBS, W. M. : "Fetal survival Rates in Rh-Immunizes Gravidas: Correlation of Antibody Titers and past Obstetric History"
Obstetr. Gynec. Vol 19:
806 - 807 (1962)

33) JAKOBOWICZ, R., CRAWFORD, M., GRAYDON. J. J. und PINDER, M. : "Immunological tolerance within the ABO blood group system"
Brit. J. Haematol. 5:
232-244 (1959)

34) JERNE, N. K. : "The natural-selection theory of antibody formation"
Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 41:
849 (1955)

35) KAYSER, H. W. : "Erythroblastose bei Zwillingen"
Ztbl. Gynäk. 77: 1315-1319 (1955)

36) KLINE, B. S. : "Microscopic observations of the placental barrier in transplacental erythrotoxie anamia and in normal pregnancy"
Amer. J. Obstetr. Gynec. 56:
226 - 237 (1948)

37) de KROMME, L. und VERVAAT, M. Th.: "On the nature of the antibody varieties. The location of the antigen and their relation to haemagglutination" Vox Sang 3: 9 (1953)

38) KUBLI, F. : "Fortschritte in Diagnostik und Therapie des Morbus haemolyticus neonatorum" Fortschr. Med. 84: 175-179 (1966)

39) KUHNS, W. J. und BAILLEY, A. : "Use of red cells modified by papain for detection of the Rh-antibodies" Amer. J. Clin. Path. 20: 106 (1950)

40) LANDSTEINER, K. und WIENER, A. S. : "An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for rhesus blood" Proc. Soc. exp. Biol. N. Y. 43: 223 (1940)

41) LEVINE, P. und STETSON, R. E. : "An unusual case of intra group agglutination" J. Amer. med. Ass. 113: 126 - 127 (1939)

42) LEVINE, P. : "Die Serologie der Austausch-transfusion" Bericht der 11. Tagung in Bad Nauheim 1964 ;Biblioth. Haematol. Fasc. 20: 234 - 248

43) LOGHEM, J. J., van: zitiert nach HOFFBAUER, H. : "Der Papainkolloidtest als Ergänzung des Antiglobulintests" Blut 6: 272 - 279 (1960)

44) MÁJSKÝ, A. : "Über die Wirkung von Serumkomplement auf den Coombstest" Ztschr. für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie, Band 119: 370 - 382 (1960)

45) MÁJSKÝ, A. und HERZOG, P. : "Wirkung des menschlichen Serums auf den Coombstest" Ztschr. für Immunitätsforschung u. experimentelle Therapie Band 121: 32 - 44 (1960)

46) MARTIUS, G. : "Antigenvorkommen im Placentagewebe" Symposion über aktuelle Probleme des M. h. n. 14. 5. 61 Gießen

47) MASOUREDIS, P., CHIE, C. A. und FERGUSON, E.: "Relationship between Rh_o(D) Genotype and Quantity of J^{131} Anti-Rh_o (D) bound to Red Cells" J. Clin. Invest. Cincinnati 39: 1450 - 1462 (1966)

48) MORESCHI, C. : "Neue Tatsachen über die Blutkörperchenagglutination" Ztbl. Bakt. 46: 49 - 51 (1908)

49) MORLEY, G. W., ANDERSON, D. G. und FORSYTHE, W. R. : "Rh Antibody Titer - its Values and Limitations" Obstetr. gynec. Vol 18: 294 - 299 (1961)

50) MORTON, J. A. : "Some observations on the action of Blood-group Antibodies on red cells treated with proteolytic enzymes" Brit. J. Haemat. 8: 134-148 (1962)

51) MUIRHEAD, E., GROVES, M. und BRYAN, S. : zitiert nach HOFFBAUER, H. : "Die Bedeutung des Papainkolloid-tests für die Diagnostik des M. h. n. " Ztbl. Gynäk. 83: 349-357 (1961)

52) NILSSON, A. : "Morbus haemolyticus neonatorum due to Rh-Immunization" Acta obstetr. et gynec. Scandinavia 2 Vol 44 (1965)

53) NOVELL, H. A. und TAYLOR, P. W. : "The erythroblastosis problem" Amer. J. Obstetr. Gynec. 82: 1379-1387 (1961)

54) OEHLERT, G., MOHRMANN, J. E. und MICHEL, G. F. : "Untersuchung zur Placentapassage fetaler Blutelemente" Ztbl. Gynäk. 40: 1544 - 1551 (1960)

55) PFLEIDERER, A. jun. : "Die Austauschtransfusion beim Neugeborenen in der Universitäts-frauenklinik Tübingen" Die Med. Welt 2282 - 2290 und 2351 - 2358 (1963)

56) PFLEIDERER, A. jun. : "Die Geburtenfolge bei im Rh-System sensibilisierten Frauen" Geburtsh. und Frauenhlk. 12: 1178 - 1185 (1965)

57) PFLEIDERER, A. jun.: "Untersuchung über die Häufigkeit und Wahrscheinlichkeit einer Sensibilisierung gegen den sogenannten Rh-Faktor"
Die Med. Welt 17: 1535-1540 (1966)

58) PFLEIDERER, A. jun.: "Über die Sensibilisierung gegen den Rh-Faktor - Eine Diskussion ursächlicher Faktoren"
Ärztl. Forschung 4, 21:
135 - 139 (1967)

59) PIROFSKY, B.: "Erythroblastosis - A changing serologic problem"
Amer. J. Obstetr. Gynec. 92:
720 - 726 (1965)

60) POND, W.: "A simplified method for the enzyme treatment of Erythrocytes"
Med. J. Austr.: 687-688 (1960)

61) RACE, R. R.: "An incomplete antibody in human serum"
Nature, Lond. 153: 771 (1944)

62) RACE, R. R. ,
SANGER, R.,
LEVINE, P.
und v. LOGHEM, J. J. : "A position effect of the Rh-blood group gene"
Nature 174: 460 (1954)

63) RACE, R. R.
und SANGER, R. : "Die Blutgruppen des Menschen"
Georg Thieme Verlag Stuttgart
(1958)

64) ROBERTSON, J. G.: "Examination of amniotic fluid in Rhesus iso immunization" Brit. Med. J. 2: 147 (1964)

65) SCHREINER, W. E.: "Fruchtwasser und Fetus" Karger, Basel/New York (1964)

66) SIEVERT, C., PROKOP, O. und BOCKELER, O.: "Kritische Bemerkungen zum indirekten Coombstest" Geburtsh. u. Frauenhlk. 17: 813 - 819 (1957)

67) SOERGEL, W.: "Über diskordante Rh-Erythroblastosen bei einem Zwillingspaar nach mehrfachen Totgeburten" Zbl. Gynäk. 85: 768-771 (1963)

68) SPEISER, P.: "Serologie der fötalen Erythroblastose" Wiener klin. Wschr. 11: 181 - 192 (1960)

69) SPEISER, P.: "New Aspects of Immunogenetic Relations between Child and Mother" Ann. paediat. 207, 20: 81 (1966)

70) SPIELMANN, W.: "Über die Natur des unvollständigen AK und seine immunbiologische und klinische Bedeutung" Erg. Hyg. 28: 203 (1954)

71) SPIELMANN, W.: "Zur Genotypenbestimmung im Rh-System" Klin. Wschr. 42: 294-295 (1964)

72) STERN, K., ALLEN, F. H. und DIAMOND, L. K.: zitiert nach BUCKINGHAM, J. C. : "The outcome and treatment of Rh-sensitizes pregnancies" Amer. J. Obstetr. Gynec. 84: 467 - 474 (1962)

73) WIENER, A. S.: zitiert nach SCHWENZER, A, W. : "Die Erythroblastose im Licht der modernen Rh-Forschung" Verlag Dr. Dietrich Steinkopff, Darmstadt: 33 - 34 (1953)

74) WIENER, A. S. : "Origin of naturally occurring hemagglutinins and hemolysins" J. Immunol. 66: 287 (1949)

75) WIENER, A. S., NIEBERG, K. C. und WEXLER, J. B. : "Observations on the effect of exchange transfusions in erythroblastotic babies on immunologic tolerance for the A-B-O agglutinogens" Transfusion 3: 269-273 (1963)

Herrn Oberarzt Dozent Dr. A. PFLEIDERER danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die stete Unterstützung und freundliche Hilfe.

L e b e n s l a u f

Am 27. Juni 1940 wurde ich, Renate Törpisch, geb. Hieggelke, als Tochter des Dr. rer. pol. Kurt Hieggelke und seiner Ehefrau Irene Hieggelke, geb. Geffe, in Wien geboren. In Wien besuchte ich die Volksschule und zwei Jahre das Gymnasium; danach die Maria-Wächtler-Schule in Essen, das Droste-Hülshoff-Gymnasium in Berlin und ab 1958 das Leibniz-Gymnasium in Wiesbaden, wo ich am 26. Februar 1961 die Reifeprüfung bestand.

Das Medizinstudium begann ich mit dem SS 1961 in Mainz, hier bestand ich 1962 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Sommer 1963 die Ärztliche Vorprüfung. Nach einem Semester in Marburg setzte ich mein Studium an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen fort und beendete es am 1. Februar 1967 mit dem Medizinischen Staatsexamen.

Während meiner Medizinalassistentenzeit arbeitete ich bisher 7 Monate in einer chirurgischen, 9 Monate in einer inneren, 5 Monate in einer gynäkologischen Abteilung und 3 Monate in einer Anästhesie-Abteilung. Zur Zeit bin ich im Kreiskrankenhaus Nordhorn in der chirurgischen Abteilung tätig.